



УКРАЇНА

(19) UA (11) 20887 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 38/43
A61P 27/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ НЕПРОЛІФЕРАТИВНОЇ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

1

(21) u200609424
(22) 30.08.2006
(24) 15.02.2007
(46) 15.02.2007, Бюл. № 2, 2007 р.
(72) Карлійчук Марина Аксентіївна, Пінчук Сергій Віталійович
(73) БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ
(57) Спосіб лікування непроліферативної діабети-

2

чної ретинопатії шляхом призначення базисного лікування, який **відрізняється** тим, що додатково призначають інгібітор гідроксиметилглутарил-КоА-редуктази - ловастатин-КМП - на фоні стандартної гіпоглікемічної дієти у дозі 20 мг 1 раз на день ввечері під час їжі протягом 6 тижнів, у наступні 3 тижня - у дозі 40 мг 1 раз на день ввечері під час їжі, у наступні 3 тижня - у дозі 20 мг 1 раз на день ввечері під час їжі.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до офтальмології та може бути використаною для лікування непроліферативної діабетичної ретинопатії. Мета корисної моделі - підвищення зорових функцій та зменшення побічних ефектів. Цукровий діабет (ЦД) є складною медико-соціальною проблемою суспільства, оскільки слабобачення та сліпота осіб працездатного віку значною мірою зумовлені розвитком одного з найчастіших ускладнень даного захворювання - діабетичної ретинопатії (ДР). В Україні питома вага інвалідів із офтальмодіабетом у структурі первинної інвалідності внаслідок очної патології складає 6,4%. Переважна більшість хворих - 54,75% - стає інвалідами у зв'язку з ДР [Риков С.О., Аліфанова Т.А., 2006]. ДР як результат ушкодження судинної системи та порушення нейросенсорної функції сітківки під впливом метаболічних змін розвивається у 97% хворих на ЦД I типу та у 60% хворих на ЦД II типу, що й зумовлює постійний пошук засобів, які б впливали на механізм розвитку даного ускладнення, та були здатні уповільнити, зупинити або попередити його прогресування [Веселовська З.Ф., 2004; Гогіна І.Ф., 2000].

Деякі ланки патогенезу ДР до теперішнього часу залишаються неясними, проте більшість дослідників вважають, що він складається з двох взаємопов'язаних патофізіологічних процесів: структурних і функціональних порушень тромбоцитарно-судинної і гуморальної ланок системи гемостазу [Дедов И.И., Шестакова М.В., Миленькая Т.М., 2001]. Провідне місце в патогенезі ДР при ЦД II типу належить гіперінсулінемії (ендо-,

екзогенній), інсуліновій резистентності, гіперглікемії, які сприяють порушенням метаболізму міоїнозиту, активації сорбітолового шляху, посиленню неферментативного гліколізування протеїнів, гіпоксії тканин, гіперпродукції інсуліноподібних та інших факторів росту на фоні порушень вуглеводного, ліпідного, білкового обміну, реологічних та гемодинамічних властивостей крові [Ефимов С.А., Скробинская Н.А., 1998; Салдан И.Р., Асачева О.С., 2005]. Метаболічний чинник є одним із головних: тривало існуюча гіперглікемія відповідає за ініціацію та прогресування мікросудинних ускладнень. Велике значення в патогенезі ДР надається активації процесів перекисного окиснення ліпідів із наступним накопиченням вільних радикалів, підвищенням вмісту ліпоперекисів та зниженням природних антиоксидантних можливостей організму [Чеснокова Н.Б., Кузнецов Т.П., 1999], а також порушенню імунотенезу з явищами імунотенетного пошкодження базальних мембран мікросудин із подальшою індукцією процесів ангіо- і фіб्रोногенезу [Петруня А.М., 1996; Жабоедов Г.Д., Скрипник Р.Л., 2000].

Не дивлячись на те, що на теперішній час достатньо ефективних засобів дії на дану патологію немає, в лікуванні ДР можна виділити три основних напрямки: консервативну терапію, використання лазерної енергії та хірургічні методи, застосування яких залежить від форми та стадії захворювання. В лікуванні непроліферативної форми ДР з метою покращення обмінних процесів у сітківці рекомендується проводити курси антиоксидантної терапії (токоферол, емоксипін), застосо-

UA (19) 20887 (11) (13) U

увати вітамінні препарати з мікроелементами цинком і селеном ("Окувайт-лютеїн", "Тривіт"), ангіопротектори (аскорутин, діцінон, трентал), препарати чорниці ("Черника-форте", "Strix"), ензимотерапію (флогензим, вобензим, фібринолізин). Для покращення кровопостачання застосовують препарати, які володіють судинорозширюючим ефектом, вибірково та інтенсивно покращують кровотік, зменшують опір судин, гальмують агрегацію тромбоцитів, зменшують проникність судинної стінки (аспірин, трентал, кавінтон, пікамилон, стугерон).

Розвиток та прогресування діабетичних ангіотаретинопатій супроводжується зменшенням в плазмі крові та мембранах еритроцитів вмісту поліненасичених жирних кислот і збільшенням концентрації насичених жирних кислот [Павловська Г.Я., Патер А.Я., 2005]. Гіперліпідемія може промотувати протромботичний стан - посилення активації тромбоцитів, зниження продукції NO судинним ендотелієм і посилення секреції тканинного фактору активованими макрофагами [Schwartz G.G., Ollson A.G., 2005]. Відомо, що гіполіпідемічна терапія сприяє зменшенню вираженості діабетичних уражень. Серед препаратів, що застосовуються з даною метою, найбільш діючими за гіпоглікемічним та клінічним ефектами є інгібітори гідроксиметилглутарил-КоА-редуктази - статини -, які нормалізують ліпопротеїдний обмін, здатні коригувати дисфункцію ендотелію судин та зумовлювати регрес атеросклеротичних бляшек при тривалому застосуванні, володіють антиоксидантною активністю, змінюють фосfolіпідний склад мембран тромбоцитів, позитивно впливаючи на реологічні властивості крові. Внаслідок комбінації зазначених ефектів з антиагрегаційною дією, антипроліферативними та протизапальними властивостями, при призначенні статинів поліпшується кровопостачання та обмежується ішемія [Beattie M.S., Shlipak M.G., 2003].

Аналогом корисної моделі є спосіб лікування непроліферативної ДР за допомогою препарату "Еспа-Ліпон" [Веселовська З.Ф., Кіндій Т.В. Ефективність застосування препарату Еспа-Ліпон у комплексному лікуванні діабетичних ретинопатій // Офтальмол. журн. - 2004. - №1. - С. 53-57].

Цей спосіб полягає в тому, що на фоні загальноприйнятої патогенетичної терапії (гіпоглікемічні препарати, вітаміно-тканинна терапія, ангіопротектори, антиагреганти) виконуються внутрішньовенні крапельні введення 600мг Еспа-Ліпону на 200мл 0,9% ізотонічного розчину 1 раз на добу протягом 20 днів, а потім - приймання Еспа-Ліпону по 600мг у формі таблеток протягом 1 місяця.

Недоліками аналогу є необхідність парентерального введення препарату протягом тривалого періоду, можливість виникнення порушення функції тромбоцитів (тромбопатія), а також відсутність антипроліферативних, протизапальних властивостей, впливу на корекцію дисфункції ендотелію судин.

Аналогом корисної моделі є спосіб лікування непроліферативної ДР за допомогою препарату "Ніфедіпін" [Веселовська Н.М. Нейропротекторная роль блокатора кальцевих каналів в комплекс-

ном ліченні непроліферативної діабетическої ретинопатії початкової стадії // Матеріали наук.-практ. конф. "Хірургічне лікування та реабілітація хворих з офтальмологічною патологією". - Київ, 2004. - С 66-67].

Цей спосіб полягає в тому, що на фоні загальноприйнятої терапії пацієнт приймає ніфедіпін в таблетках у добовій дозі 15-30мг на 3 прийоми протягом 4 тижнів. Недоліками аналогу є застосування антагоністу іонів кальцію ніфедіпіну, який володіє низкою побічних ефектів: виникнення периферичних набряків, запаморочення, зниження артеріального тиску, розвиток тахікардії; необхідність застосування низки інших препаратів при лікуванні ДР (антиоксидантів, гіполіпідемічних засобів, дезагрегантів, ангіопротекторів, препаратів із антипроліферативними властивостями). Препарат протипоказаний при хронічній ішемічній хворобі серця (ІХС), нестабільній стенокардії, виражених формах серцевої недостатності, артеріальній гіпотензії, а також хворим, які перенесли інфаркт міокарда (ІМ).

Прототипом корисної моделі є спосіб лікування непроліферативної діабетичної ретинопатії шляхом призначення базисної терапії (гіпоглікемічні препарати, ангіопротектори, антиоксиданти, вітаміно-тканинна терапія, дезагреганти) [Гогіна І.Ф., Андріюк Л.В., Огранович О.Є. Діабетичні ангіо-, ретино-, нейропатії: патогенез, клініка, лікування. - Львів: Ліга прес, 2000. - 186 с]. Недоліки прототипу полягають у необхідності призначення низки препаратів різних груп, відсутності впливу на ліпопротеїдний обмін та еластичні властивості стінок судин, наявності впливу на показники загального кровообігу.

Нами пропонується рішення, що усуває вказані недоліки.

В основу корисної моделі поставлене завдання удосконалити спосіб лікування непроліферативної діабетичної ретинопатії завдяки застосуванню інгібітора гідроксиметилглутарил-КоА-редуктази - ловастатина - для забезпечення оптимізації лікування з урахуванням етіопатогенетичних особливостей розвитку діабетичної ретинопатії, віку хворих, зменшення побічних ефектів та підвищення зорових функцій.

Поставлене завдання вирішується тим, що у спосіб лікування непроліферативної діабетичної ретинопатії шляхом призначення базисного лікування, згідно до корисної моделі, додатково призначають інгібітор гідроксиметилглутарил-КоА-редуктази - ловастатин-КМП - на фоні стандартної гіпоглікемічної дієти у дозі 20мг 1 раз на день ввечері під час їжі протягом 6 тижнів, у наступні 3 тижня - у дозі 40мг 1 раз на день ввечері під час їжі, у наступні 3 тижня - у дозі 20мг 1 раз на день ввечері під час їжі.

Спільними ознаками прототипу та корисної моделі є призначення базисного лікування (застосування препаратів, які володіють судинорозширюючою та антиоксидантною дією, зменшують агрегацію тромбоцитів, покращують інтраокулярну гемодинаміку та функціональні властивості центральної зони сітківки; можливість самостійного перорального прийому).

Корисна модель відрізняється від прототипу додатковим застосуванням препарату, який позитивно впливає на ліпопротеїдний обмін, володіє антипроліферативними та протизапальними властивостями; показаний до застосування у хворих на ІХС та тих, які перенесли інфаркт міокарда; позитивно впливає на еластичні властивості стінок су-

дин завдяки дії на систему ейкозаноїдів; виключенням необхідності застосування низки інших препаратів (антиоксидантів, ангіопротекторів, судинорозширюючих засобів) у комплексному лікуванні ДР; відсутністю побічних ефектів у вигляді артеріальної гіпотензії, тахікардії, периферичних набряків.

Таблиця

Порівняння ознак прототипу та корисної моделі

Ознака	Прототип (базисна терапія)	Корисна модель (приймання ловастатину-КМП)
Самостійний пероральний прийом препарату	±	+
Достатня судинорозширююча а дія	+	+
Зменшення агрегації тромбоцитів	+	+
Антиоксидантні властивості	+	+
Покращення інтраокулярної гемодинаміки	+	+
Вплив на рівень артеріального тиску та розвиток тахікардії	+	-
Можливість застосування у хворих на ІХС та після ІМ	-	+
Гіполіпідемічний ефект	-	+
Покращення функціональних властивостей центральної зони сітківки	+	+
Необхідність застосування низки препаратів різних груп в комплексній терапії ДР	+	-
Антипроліферативні та протизапальні властивості	-	+
Вплив на еластичні властивості судинних стінок	-	+

Корисна модель здійснюється наступним чином. Хворому із непроліферативною діабетичною ретинопатією призначають базисну терапію (гіпоглікемічні препарати, ретино- та ангіопротектори), а також ловастатин-КМП у дозі 20мг 1 раз на день ввечері під час їжі протягом 6 тижнів, у наступні 3 тижня - ловастатин-КМП у дозі 40мг 1 раз на день ввечері під час їжі, у наступні 3 тижня - ловастатин-КМП у дозі 20мг 1 раз на день ввечері під час їжі.

Результат застосування корисної моделі. Запропонований спосіб лікування застосований у 23 хворих (40 очей) з непроліферативною діабетичною ретинопатією віком від 52 до 69 років з тривалістю ЦД (II типу) 2-17 років (стадії компенсації та субкомпенсації). Пацієнти отримували базисну терапію (гіпоглікемічні препарати, ретино- та ангіопротектори), а також ловастатин-КМП у дозі 20мг 1 раз на день ввечері під час їжі протягом 6 тижнів, у наступні 3 тижня - приймання ловастатину-КМП у дозі 40мг 1 раз на день ввечері під час їжі, у наступні 3 тижня - приймання ловастатину-КМП у дозі 20мг 1 раз на день ввечері під час їжі. Обстеження виконувалось на базі офтальмологічного кабінету Чернівецького обласного медичного діагностичного центру та включало: візометрію, безконтактну тонометрію, біомікроскопію, пряму офтальмоскопію, статичну комп'ютерну периметрію на аналізаторі поля зору Humphrey (HFA II 720) за програмою центрального порогового 30-2 теста та реоофтальмографію на комп'ютеризованій системі запису реоофтальмограм ("Медап", Україна) до та після курсу лікування. Порогову світлочутливість визначали в 76 ділянках центрального поля зору

до 30°. Всі тестові ділянки були розділені на три морфо-функціональні зони: макулярна - до 5°, парамаккулярна -5-20° та парацентральна - 20-30°. Для реєстрації результатів використовували цифрове маркування. Обробка результатів дослідження проведена за допомогою статистичної системи Statpac аналізатора поля зору Humphrey. При прямій офтальмоскопії клінічно вираженого макулярного набряку у пацієнтів зафіксовано не було. За результатами реоофтальмографії оцінювали наступні показники: реографічний індекс, тривалість анакрати та співвідношення тривалості анакрати до тривалості всієї реографічної хвилі (стан тонууса судинних стінок).

До початку лікування у хворих обох груп встановлено депресію чутливості сітківки в макулярній та парамаккулярній зонах глибиною від 1,8 до 7,4дБ. Дефекти не розповсюджувались на фовеолярну область; фовеолярний поріг був нормальним. Після проведеного курсу терапії (через 3 місяці) при статичній пороговій периметрії чутливість сітківки пацієнтів за даним основного відхилення (MD) в парамаккулярній зоні була в середньому на 2,2дБ вище вихідної, в макулярній - на 3,4дБ ($p<0,05$). В 62,5% випадків виявлено зменшення розмірів парацентральної скотом ($p<0,05$). Вірогідне підвищення гостроти зору відмічено в 45% випадків. Відповідна тенденція прослідковувалась і в інших інтерпретаціях результатів теста: числовому, загальних і структурних відхиленнях. Аналіз реоофтальмограм пацієнтів до початку лікування виявив зниження значень реографічного індексу відносно норми на 38,68%. Показник тонууса судин відповідав середньостатистичній віковій нормі.

Після завершення курсу лікування значення реографічного індексу були на 18,76% ($p < 0,05$) вище, ніж до лікування. Спостерігалось зменшення тривалості анакрати та вірогідне ($p < 0,05$) зменшення показника тону артерій. Більшість пацієнтів відмітили покращання якості зору (збільшення яскра-

вості кольорів, зменшення розмірів плями перед оком). Лікування ловастатином-КМП добре переноситься пацієнтами. У всіх випадках не спостерігалось побічних реакцій.

Технічний результат: підвищення зорових функцій та зменшення побічних ефектів терапії.